

大学院セミナー報告(13)

大学院セミナーの日時、場所、演者、タイトル、講演要旨を報告します。

第298回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：舌癌モデル動物を用いた発癌のメカニズムの解明

演者：田沼 順一（朝日大学歯学部口腔病態医療学講座口腔病理学分野・主任教授）

講演要旨：

口腔癌は世界的に増加傾向にあり、欧米諸国では、臓器別がん頻度で第6位を占めるに至っている。その発生機序・予防・治療の基礎的な理解には適切な動物モデルが必須である。我々は化学発がん剤 4NQO によるラット舌癌モデルを確立し、それらを用いて舌癌高感受性 DA ラットと低感受性 WF ラットが存在することを見出し、これら2系統の遺伝解析により、舌癌感受性は多くの遺伝子の多型で規定される Polygenic trait であり、発がん過程に伴い、これらの遺伝子座における高頻度の LOH と Epigenetic な変異が起ることを明らかにしてきた（*Cancer Res* 1998, *Cancer Sci* 2001, *Int J Cancer* 2002, *Cancer Res* 2003, *Cancer* 2007）。このような一連の研究により、舌癌の発生・進展・浸潤や転移等に関連する遺伝子群を同定し、舌癌の発がんメカニズムを解明する目的で分子生物学的な理解を深めてきた。

特に我々が注目した *FGFR4*（*Oncology Rep* 2010）は、細胞周期や細胞増殖に関与するチロシンキナーゼ型の受容体で、Gly388Arg の SNP と TP53 の変異が、舌癌の予後と関連することを報告している。つまり増殖因子受容体の SNP が、癌の予後・治療効果に大きな影響を与えることが示された。また *PTHrP*（*Oncology Rep* 2014）は骨転移に関連することは知られていたが、我々が新規に見出した3つの SNPs 変異が、舌癌の進展と増悪に関連する Cancer modifier gene であることを、我々が開発・作製した舌癌モデルのスピード・コンジェニックラットを用いて、mRNA・タンパク質の発現および *in silico* などの機能解析から、発がん関連遺伝子の1つであることを示すことができた。これら2つの遺伝子のヒト口腔癌における関与についても鋭意検索を進めているところである。

さらに上に述べたラット舌癌モデルを用いて、RNA 結合タンパク質 hnRNPK の発現がヒト口腔前癌病変である白板症にみられる上皮異形成を同定するのに優れたマーカーであることを示すことができた（*Cancer* 2015）。したがって、ヒトの口腔癌解析にも有用な知見を与えると考え、今回これら一連の研究成果と併せて報告する。

日時：2014年10月29日(水) 17時30分～19時00分

場所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第299回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：私のトランスポーター研究：ポストゲノム対応型トランスポーター機能研究法の開発と応用

演者：森山 芳則（岡山大学薬学部創薬科学基幹研究分野生体膜機能生化学・教授）

講演要旨：

トランスポーターは、膜を介してイオンや有機物質を輸送する膜タンパク質です。輸送機能を測定するために、これまでに多くの方法が開発されました。トランスポーターをコードする cDNA (RNA) を培養細胞やアメリカツメガエルの卵母細胞に発現させ、その機能を測定することが一般的です。

しかしながら、ヒトにおいて見いだされている500～700種のトランスポーターのうち、その機能がわ

かっているのは半分にも満たません。

既存の技術では限界があるためです。私は、膜タンパク質を可溶化してリポソームに組み込む方法と膜タンパク質を大腸菌内で高発現・精製する技術を組み合わせ、動植物細菌を問わず全てのトランスポーターの機能を測定できる方法を開発しました。このセミナーでは、これまでのトランスポーター研究の簡単な歴史と私の開発した技術を述べ、どのような展開ができるのかについて述べます。Vesicular nucleotide transporter (VNUT), vesicular polyamine transporter (VPAT), マラリア原虫のクロロキン耐性トランスポーター (PfCRT), plant ascorbate transporter などについて述べる予定です。

日 時：2014年10月10日(金) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第300回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：転写因子 NF- κ Bによる骨代謝調節機構

演 者：自見 英治郎（九州歯科大学歯学部分子情報生化学分野・教授）

講演要旨：

転写因子 NF- κ B は、5つのサブユニット [NF- κ B1 (p105/p50), p65 (RelA), c-Rel, NF- κ B2 (p100/p52) および RelB] のホモまたはヘテロダイマーで、炎症の発症や維持、免疫応答などの様々な生命現象を調節する。NF- κ B の活性化には、IL-1や TNF α などの炎症性サイトカインによる I κ B の分解を伴う p50/p65を介した古典的経路と、CD40やリンホトキシン β などのリンパ器官の形成に関わるサイトカインによる NIK (NF- κ B-inducing kinase) 依存的な p100のプロセッシングによる p52/RelB を介した非古典的経路が存在する。

1997年に2つの研究グループが NF- κ B1と NF- κ B2の2重欠損マウスが破骨細胞の存在しない大理石骨病を呈することを報告し、NF- κ B が破骨細胞形成に必須であることが明らかとなった。我々は、これまでに NF- κ B の選択的阻害剤が破骨細胞形成を抑制し、さらにコラーゲン関節炎モデルで骨破壊を抑制することを報告した。

一方、非古典的経路の NIK に機能喪失型変異を有する *aly/aly* マウスでは、NF- κ B2 (p100) の分解が起こらず、破骨細胞数の減少による骨吸収の低下と、骨形成の亢進による骨量増加が認められた。これらの結果は、NF- κ B の活性化経路が破骨細胞形成だけでなく、骨芽細胞分化や骨形成も調節している可能性を示唆する。

そこで我々は、*aly/aly* マウスを解析することで非古典的経路の p100と p52の量的変化が破骨細胞形成を調節していること、p100および p52が骨誘導因子 (Bone morphogenetic protein: BMP) 受容体と会合することで、BMP 受容体の発現量を調節し、骨芽細胞分化を制御していることを明らかにした。さらに、古典的経路で重要な p65がC末端側で BMP シグナル伝達分子 Smad 4 の MH 1 領域と会合することで、Smad1-Smad 4 複合体の DNA 結合を抑制し、BMP 2 による骨芽細胞分化と骨形成を抑制することを明らかにした。

この様に NF- κ B 経路の抑制は、骨吸収の抑制効果と骨再生の促進効果を同時に発揮できる画期的な創薬につながる可能性が考えられる。

日 時：2014年10月21日(火) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第301回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：骨自然免疫系制御メカニズムの解明

演 者：丸山 健太（大阪大学免疫フロンティアセンター・助教）

講演要旨：

関節リウマチに代表される炎症性骨破壊や骨粗鬆症による骨折は、超高齢化社会が解決すべき喫緊の課題である。近年、多彩な生物学的製剤の登場によって骨破壊治療に革命がもたらされつつあるが、その作用機序は骨形成・骨破壊のどちらか一方を標的としたものであり、長期使用によって真に望ましいアウトカムが得られるかどうかは不透明である。それ故、免疫系を調節しながら骨強度を高め骨折を予防できる理想の治療標的探索は依然として重要な研究課題である。我々は、遺伝子改変マウスを用いた自然免疫系と骨代謝系を同時に制御する因子を探究する過程で、これまで知られていなかった複数の骨自然免疫系制御因子、骨代謝調節因子を報告してきた（Maruyama et al, J. Immunol 2006, Maruyama et al, JBC 2012, Maruyama et al, Immunity 2012, Maruyama et al, JEM 2013）。本講演では、最近同定した世界初の「破骨細胞融合阻害分子」に関する知見を中心に最新の研究成果を概説したい。

日 時：2014年11月6日(木) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第302回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：高齢者の歯周治療—“老年歯周病学”の確立へ—

演 者：関野 愉（日本歯科大学生命歯学部・准教授）

講演要旨：

歯周病は多くの日本国民が罹患している慢性疾患である。なかでも我々が日常でもっともみる機会が多いのが、慢性歯周炎である。この疾患は、通常は成人になってから発症し、年齢があがるにつれて有病率が高くなる傾向がある。近年、高齢者において、かつてと比較して現在歯数が多くなっている一方、歯周ポケットの保有率の増加も報告されている。さらに歯周炎の進行により多くの歯を喪失してしまう、いわゆる感受性の高い個体が10%ほどいると考えられる。したがって、高齢者においても歯周炎の予防や治療の需要が今後ますます増えてくると思われる。

歯周病の予防や治療においてもっとも重要なのは口腔衛生である。したがって高齢者であっても歯周炎の治療はプラークコントロールが主体となる。セルフケアが十分な水準で可能であれば、高齢者であっても通常通りの歯周治療が行える。一般的には、口腔衛生の質は患者のコンプライアンスに左右されるが、高齢者の場合は、手先の感覚の衰えなどの理由で十分にブラッシングができない場合があり、プロフェッショナルケアとの兼ね合いも重要となる。この場合に考えるべきことは、高齢者の平均余命と歯周炎の進行との関係である。通常の歯周治療では、動的治療終了の基準は、プロービング時の出血の消失やプロービングデプスの改善（4 mm 以下）であるが、機能しうる支持組織の量や年齢ごとの歯周炎進行度合いについて疫学的な分析を行い、新たに設定した基準にもとづいて個人個人の治療のゴールを設定していくようなアプローチを確立させるべきである。

また、要介護高齢者の場合は、自身によるブラッシングが困難になっている場合がほとんどである。我々の調査では歯を有する要介護高齢者では、歯を有する要介護高齢者の4割に深い歯周ポケットがみられ、2年間で10%以上の個体で歯の喪失が起こった。本来であれば歯周外科の適用になるようなケー

スでもそれを行うことは現実的ではない。したがって、要介護高齢者の場合には、「歯の喪失を防ぐことによる機能の維持」「誤嚥下性肺炎の予防」など、通常とは異なるゴールを設定することが必要である。また、歯科衛生士などの専門家による介入も重要である。我々が行った研究では週に一度の歯科衛生士による口腔衛生により、要介護高齢者の口腔衛生状態が改善できた。

今回のセミナーでは、「老年歯周病学」の確立のための基礎となる、高齢者、特に要介護高齢者における口腔衛生のアプローチについて検討していきたい。

日 時：2014年11月7日(金) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第303回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：アジア人の食と腸内細菌と健康に関するマルチコホート研究

演 者：中山 二郎（九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門分子微生物学・バイオマス資源化学・准教授）

講演要旨：

食と健康のインターフェースであるヒトの複雑な腸内細菌叢をプロファイル化し、腸内フローラの構造と機能を理解するための基盤研究が、国際規模で展開されている。私共も、アジア乳酸菌学会連合を母体とし、アジア人の腸内細菌叢の基盤データ整備に向けて、研究コンソーシアムを設立し、アジア人の腸内細菌叢と食の調査を行っている。

第一期調査として、地域の食文化を反映した食習慣を保持していると期待される小児（7歳から11歳）を対象に、5カ国（中国、日本、台湾、タイ、インドネシア）で調査を行った。各国、都市部と地方の2箇所にて、それぞれ25名以上の児童、計303人より糞便を採取し、同時に食習慣と健康状態に関するアンケート調査を行った。糞便細菌叢は、糞便中の細菌16S rRNA 遺伝子の次世代シーケンサーによる大量配列解析および定量 PCR によりプロファイリングした。303名の腸内細菌叢プロファイルデータは、科あるいは属レベルにおける主成分分析により、明確に2つのタイプに分けられた。一つは、日本、中国、台湾の児童に多い、ビフィドバクテリウム属とバクテロイデス属をコアとするタイプ（BBタイプ）、もう一つは、インドネシアとタイのコンケンの児童に多い、プレボテラ属をコアとするタイプ（Pタイプ）である。Pタイプは、プレボテラ属細菌に付随して、硫酸還元菌やエリシペロソリックス科を有し、BBタイプより多くの細菌種で構成される傾向を示した。一方、BBエンテロタイプの細菌組成は被験者間でばらつきが多いのに対し、Pエンテロタイプの細菌叢は多くの被験者間でより多くの細菌種を共有し高く保存されていることが示された。食事調査から、インドネシアやタイの児童は、一日あたりのコメ摂取回数が有意に多く、2.5回から3回を示した。一方、日本の児童は平均約2回、中国の児童は1.5回であった。食餌中の炭水化物源の質・量とエンテロタイプとの関係が疑われる。一方、ランダムフォレスト解析、クラスターリング解析、多様度解析により、上記の2つの大きなクラス分けに加えて、各国特有の特徴が菌組成データに見出された。特に、日本の児童の菌叢は特徴的で、他国に比べて多様性に乏しく、特に大腸菌群やウェルシュ菌などの悪玉菌が少ない傾向にあった。我国特有の食事様式に加えて、生活環境が腸内フローラの構成に影響を及ぼしている可能性が示唆される。以上、腸内フローラは地域特異性を有することが示された。

現在、第二期調査として、調査国を5カ国から10カ国に拡大し、また、乳幼児、成人、高齢者その他の年齢層の調査も行っている。その結果、各国共通で加齢とともに変化する腸内細菌叢の傾向があることが示された。しかし、その度合いは国により大きく異なることも示された。当該分野の研究をさらに発展させていくことで、食がどのように腸内細菌叢に影響を及ぼし、さらにはその腸内フローラが宿主の健康や加齢にどのような影響を及ぼしているか、多くの知見を得ることができると期待している。

日 時：2014年11月14日(金) 18時00分～19時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第304回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：健康長寿とアンチエイジング医学

演 者：青木 雄次（国立病院機構まつもと医療センター松本病院内科・外来診療部長）

講演要旨：

誰もが、いつまでも健康で長生きしたいと願い、一度は不老長寿の夢を抱いたことがあるのではないのでしょうか。古くより不老不死の秘薬を求めた探究心は、成就することはなかったものの、現代科学の発展に大きく貢献しました。現代の目覚ましい生命科学の進歩の中で、寿命や老化に関しても、基礎・臨床ともに精力的に研究されています。医学的には、老化や加齢現象を正常老化または病的老化として、代謝・ホルモン・免疫機能の変化、神経・血管・骨・皮膚の変化、がん・心臓病・脳卒中の3大死因などに関連して研究され、老年医学として発展してきました。そして今、老化や加齢現象を予防または制御しようとするアンチエイジング医学が、科学的視点で世界的に注目され始めています。日本のアンチエイジング医学は、2003年に日本抗加齢医学会を組織し、「元気で長寿を享受することを目指す理論的・実践的科学」として、健康長寿を目指す理想的予防医学とされます。生理学や栄養学の科学的根拠に基づいた個々の生活習慣の適正化が基盤となり、細分化した医療・代替医療・最先端医療などを統合した実践的医療です。一般的にアンチエイジングといえば、美容など老化予防や若返りという、営利的で多少非現実的な印象もあります。これらを踏まえ、セミナーでは、科学的視点で抗酸化療法やホルモン療法を例示しながら、実践的なアンチエイジング医学を紹介したいと思います。

日 時：2014年11月13日(木) 17時30分～18時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第305回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯周病原性細菌のバイオフィーム形成機構

演 者：石原 和幸（東京歯科大学微生物学講座・教授）

講演要旨：

デンタルプラークバイオフィームは700種に及ぶ菌種から構成されている。その構成菌種の変化と口腔疾患の発症の間には密接な関係が認められている。歯周炎の発症には、歯肉縁下プラークでの *Porphyromonas gingivalis* をはじめとするグラム陰性偏性嫌気性菌群とスピロヘータの増加が重要な役割を果たしている。

初期定着菌群により形成されたバイオフィームに歯周病原性菌群が定着するには、すでに定着している菌種と共凝集することが必要である。慢性歯周炎病巣から共に高頻度で分離される菌種である *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* の3菌種の歯肉溝内定着プロセスを明らかにする目的で共凝集性を解析すると、*P. gingivalis*-*T. denticola*, *T. denticola*-*T. forsythia* の間に共凝集が認められた。*P. gingivalis*-*T. denticola* の共凝集には Gingipain の HGP44, *T. denticola*-*T. forsythia* には、*T. denticola* の dentilisin が関わっていた。これらの結果から、デンタルプラーク中でのこれらの菌種のバイオフィーム形成への共凝集の関与が示唆された。

初期定着菌群と歯周病原性菌群間の bridge となる *Fusobacterium nucleatum* と根尖性歯周炎病巣か

ら分離された菌種間での混合バイオフィーム形成について検討すると、それぞれの単独培養と比べ *F. nucleatum* と *P. gingivalis* の混合培養でのバイオフィーム形成能上昇が認められた。混合培養後 *F. nucleatum* の菌体タンパクを解析すると35 kDaの外膜タンパクの発現上昇が認められた。これらの作用は、*P. gingivalis* から遊離される可溶性因子を介して引き起こされていた。

ECF シグマ因子は、環境ストレスに対応する因子である。ストレス応答がバイオフィーム形成に与える影響を検討する目的で *P. gingivalis* に認められる、6種類の ECF シグマ因子欠損株を作製し解析を行った結果、いくつかの ECF シグマ因子がバイオフィーム形成に関わることが明らかになった。

これらの結果は、バイオフィーム構成菌種の *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* へのシフトに、共凝集によるデンタルプラークへの付着と、定着後の細菌間相互作用および環境ストレスへの応答がそのシフトへと関与していることを示唆している。

日 時：2015年1月16日(金) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第306回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Chanzaime: TRPM7の歯の石灰化における役割

演 者：岡部 幸司（福岡歯科大学細胞分子生物学講座細胞生理学分野・教授）

講演要旨：

歯の発生・成長の分子メカニズムは、近年の旺盛な研究により様々な分子機構が明らかになりつつある。一方、石灰化過程を担う分子の同定や基質石灰化に必要なミネラルイオンがどのような分子メカニズムにより制御されているかは明らかではない。

ミネラル透過型の陽イオンチャネルであると同時にキナーゼ活性を併せ持つ TRPM7 は、その生物学的機能に不明な点が多い。今回、マウス胎児の TRPM7 の発現部位の全身的スクリーニングを行ったところ、歯牙のエナメル芽細胞と象牙芽細胞に TRPM7 分子の極めて高い発現を認めた。この両細胞には TRPM7 様の陽イオン輸送が優位に存在し、shRNA による TRPM7 ノックダウンにより、その発現抑制と共に陽イオン輸送が減少した。また、その際、両細胞の ALP 活性には影響を示さず、石灰化物沈着が抑制された。以上より、TRPM7 の歯質石灰化機構における重要な役割が示唆された。

日 時：2014年11月4日(火) 15時00分～16時15分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第307回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Notch2 Hajdu-Cheney 変異の破骨細胞制御

演 者：福島 秀文（福岡歯科大学細胞分子生物学講座細胞生理学分野・准教授）

講演要旨：

非常に稀な常染色体優性の結合組織の先天性疾患である Hajdu-Cheney 症候群は、末節骨の骨吸収、進行性の骨粗鬆症、頭蓋骨変形がみられる。2011年に本症候群の原因遺伝子として2つのグループから Notch 2 の変異が報告された（Simpson MA, et al., Nature Genetics 2011., Isidor B, et al., Nature Genetics 2011.）。しかしながら、この Notch 2 変異の Hajdu-Cheney 症候群の病態形成における役割は明らかになっていない。これまで我々は、Notch 2 遺伝子が破骨細胞分化に重要な役割を報告してきた。今回我々は、Notch 2 の Hajdu-Cheney 変異がユビキチン・プロテアソームによるタンパクの量的制御機構から逸脱し、破骨細胞内に蓄積する事により破骨細胞分化の異常亢進が引き起こされる事を

見いだした。本セミナーでは Hajdu-Cheney 症候群の紹介をさせていただくと共に、その病態機構についてディスカッションできればと考えている。

日 時：2014年11月4日(火) 16時20分～17時20分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第308回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Bench pathologist からの脱却

—行動する口腔病理医，市川市での実践を踏まえて—

演 者：田中 陽一（東京歯科大学市川総合病院臨床検査科病理検査室長・教授）

講演要旨：

病理診断は Final diagnosis と言われることがあります。これは「大空港」，「自動車」，「ストロング・メディスン」などの著作のある，10年前に死去したイギリス作家，アーサー・ヘイリーと関係があります。彼は1959年に発表した「最後の診断」— The Final Diagnosis —の中で，看護婦たちに講義する老教授に ‘When all else in medicine fails, it is the pathologist who makes the final diagnosis.’ と言わせています。私も口腔癌を含む多数の患者さんの解剖をさせて頂きました。その患者さんたちの文字通り「最後の診断」を担ってきました。そしていつしか，「椅子に座って診断だけを行っていても，患者さんは救えないのではないか？ 私のしていることは本当に患者さんのためになっているのだろうか？」と思うようになりました。Bench Pathologist から抜け出すためには何をなすべきか？ 8年前に，以前から興味があった口腔細胞診を使った早期口腔がん発見を市川市で開始いたしました。日常の歯科診療において，まず口腔粘膜をよく観察し，病変を見つけたら擦過細胞診を行うというもので，検診というより，日常の診療に新たな“検査システム”を導入するというものです。歯科医師教育や歯科診療の手順をも変えてしまう企みもありました。それまでも口腔がん検診はありましたが，「なにかおかしいところがあったら，患者さんを送ってください」などの，発見する方も治療する方も他人任せの方法でした。OCDSIN は積極的に一般歯科診療所の先生が関わるシステムで，最初10人程度で始めた会でしたが，今では歯科医師会会員の半数以上が参加，近隣の先生がたを巻き込む大きなうねりになりました。また市川市の大きな補助による粘膜検診も発足しました。先進国では我が国は唯一口腔癌での死亡者が増加しています。これらのシステムを使用すれば，比較的容易に早期がんや他の粘膜疾患の発見が可能です。さらに診断を専門とする外科病理医としては，診断基準にも苦慮しました。また，直視直達可能な口腔にあっては，細胞診自体の信頼度も低いもので，特に口腔外科医の不信感は無視できないものがあり，現在でもあまり状況は変わっていません。再現性の良い診断基準が必要で，特に口腔がん検診に使用できるレベルまで引き上げる必要がありました。婦人科で採用されているベセスダシステムを応用した，口腔細胞診の診断基準を，日本臨床細胞学会の口腔細胞診 WG を中心に作成し，6月には発刊予定となっています。この新たな診断基準と口腔がん早期発見システムが，少しでも口腔がんで苦しむ患者さんやその周囲の身近な方たちのためになることを願ってやみません。Bench Pathologist から Act Pathologist へ，next stage へとあなたも挑戦してみませんか？！

日 時：2015年2月13日(金) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第309回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯痛の見直し—非歯原性歯痛の理解—

演 者：和嶋 浩一（慶應義塾大学医学部歯科口腔外科学講座・講師）

講演要旨：

歯痛治療は歯科医師にとって得意中の得意であるはずであるが、簡単な根管治療で治療できている歯痛が治らず、苦しんでいる例がかなりいることが判ってきた。従来から臨床経験によって ENDO 治療は簡単と思っている方から ENDO ほど難しいものはないと感じられている方まで様々であり、ENDO の教科書に歯髄が最高の根管充填材と書かれているのは ENDO の難しさを言いあらわしたものであろう。

口腔顔面痛外来を受診する患者で最も多い主訴は難治な歯痛であり、週に数名の歯痛患者が数軒の一般歯科、ENDO を得意とする歯科医院の治療を経て来院する。簡単なはずの歯痛が難治となっているのは非歯原性歯痛を歯原性と誤って診断し、原因でない歯の治療を無駄に治療していることが大多数である。

歯科における痛み理解の遅れを痛感させられるのは、患者が生活歯に痛みを訴え歯科を受診し、抜髄が行われたが痛みが消えず、根管治療を繰り返すも効果なく、治らないため転院し、数軒の歯科医院で治療を受けた後、最終的に抜歯、既に歯は無くなっているが、抜髄前と変わらぬ痛みが残存し、難治性の歯痛を訴えて来院する患者を診る時である。

従来の歯科における教育では、痛みが感じられる部分に痛みの原因があると考えられていたため、「歯が痛いのは歯が原因」として、歯痛の治療とはとにかく歯が対象であった。痛み用語の一つである「異所性疼痛」、痛みが感じられる部分と痛みの原因部分は異なる場合があるという概念は歯科では余り注目されていなかったからである。臨床的事実として、歯髄炎による歯痛を訴える患者が痛みの部位を上下顎間違えて訴えたり、肩こりによって頭痛や歯痛が生じ、マッサージによって歯痛も改善したりするように、必ずしも痛みを感じる部分に痛みの原因があるとは限らないことは歯科医師のほとんどが知っている事であるにもかかわらず、神経生理学的事実ではなく偶然とされていた。歯原性以外の様々な疾患が原因となり、異所性疼痛として歯痛を生ずる可能性、つまり非歯原性歯痛が理解されていなかった。

日本口腔顔面痛学会は発足以来、このような状況を改善するために非歯原性歯痛の診断と治療の啓発を主たる学会活動として取り組んできた。しかし、日本口腔顔面痛学会専門医のみが非歯原性歯痛を正確に診断し、治療が出来たとしても、その数は微々たるもの、日本の歯痛診断、治療の平均レベルを上げる事にはならない。今後の活動として、1) 学部学生の教育、この点は昨年度以来、歯科医師国家試験出題範囲に非歯原性歯痛が含まれ、学部で教育されているはずである、2) 既卒の全ての歯科医師にも非歯原性歯痛を知って頂き、日本の歯痛診断の平均レベルを上げる活動の一翼を担って頂きたいと思っている。

歯痛が難治になっている原因は、1) 元々、歯痛の原因が歯原性ではなく、非歯原性歯痛であった場合の他に、2) ENDO の技量不足、3) ENDO により神経障害性疼痛が生じた、4) 不可逆性歯髄炎が慢性経過した結果、神経系に不可逆的变化が生じた、などが考えられる。講演では、非歯原性歯痛の解説に加えて、上記の歯痛が難治になっている原因に関しても解説する。実際の症例をビデオで供覧し、非歯原性歯痛の診査、診断の実際を知って頂きたいと思っている。

日 時：2015年2月6日(金) 18時00分～19時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第310回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：*Enterococcus faecalis* における small non-coding RNA の探索と機能解析

演 者：塩屋 幸樹（長岡技術科学大学・産学官連携研究員）

講演要旨：

近年, small non-coding RNA (sRNA), リボスイッチ, transfer-messenger RNA (tmRNA) といった機能性 RNA は, 翻訳後調節因子として注目されている. 特に sRNA は, 発生, ストレス耐性, 病原性などにおいて重要な役割を果たすことが多くの細菌で報告されており, 創薬のターゲットとして期待されている. 細菌は約300の sRNA を保持すると推定されており, その長さは50~400塩基で, 従来のタンパク質をコードしていない領域 (Intergenic Regions: IGRs) にコードされている. 一般的に sRNA は, RNA シャペロン (Hfq) などの RNA 結合タンパク質を介して mRNA と結合することで, その翻訳を阻害あるいは促進していると考えられている.

我々は, 日和見感染細菌である *Enterococcus faecalis* V583 (バンコマイシン耐性株) を対象に, sRNA の同定とその機能解析を試みてきた. IGRs をプローブに用いたカスタム tiling microarray により, 対数増殖期あるいは定常期に発現している11種類の sRNA を同定した. 3つの sRNA が既知のアンチセンス RNA と, 2つの sRNA がそれぞれ tmRNA と SPR (signal recognition particle) に関わる4.5S RNA と相同性があった. 残りの6つの sRNA は, 新規 sRNA であった. そこで, 1つの新規 sRNA 破壊株を作成した結果, 翻訳に関わるタンパク質の発現に影響がみられた. さらに, 同定した各 sRNA が感染時のストレス条件下 (pH, 酸化, 尿素等) で特異的に発現していたことより, 病原性にも関与することが示唆された. また, ストレス条件下で新たに発現している75の sRNA の存在も示唆された. さらに我々は, 転写後調節に関わる RNA 結合タンパク質にも着目し, 新たに cold-shock RNA-binding protein (CspR) を同定した. さらに, CspR が *E. faecalis* の病原性に重要な因子であることも明らかにした.

日 時：2015年1月9日(金) 17時30分~19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第311回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：日本におけるスポーツ歯科の現状と将来

演 者：安井 利一（明海大学・学長）

講演要旨：

1. スポーツ歯科医学に関する法制度
 - 1) スポーツ基本法
 - 2) スポーツ基本計画
 - 3) 学校保健安全法
2. スポーツ歯科医学の目的
 - 1) スポーツによる国民の健康・安全づくりを支援する歯科医学的配慮
 - (1) 生涯スポーツをおこないやすくするための支援
 - (2) 高齢者の健康寿命の延伸のための支援
 - (3) 高齢者の転倒予防のための支援 など
 - 2) 顎顔面口腔領域でのスポーツ外傷を予防するためのサポート
 - (1) 学齢期からの安全教育に対する支援

- (2) マウスガードの普及啓発による予防支援 など
 - 3) スポーツ競技力の維持・向上を支援するための歯科医学的配慮
 - (1) 咬合と競技力との関係
 - (2) 競技種目と歯列・咬合の特性
 - (3) 咬合挙上や咬合接触面積と競技力 など
 - 3. スポーツと歯科医師の役割 (学会認定医, 日体協スポーツデンティスト)
 - 1) スポーツ歯科医学の概要と役割を理解する.
 - 2) スポーツ医・科学サポートを理解する.
 - 3) スポーツのためのデンタルチェックを理解する.
 - 4) 口腔顎顔面領域のスポーツ傷害 (外傷と障害) の診断・治療・予防を理解する.
 - 5) マウスガードの製作・調整・管理を理解する.
 - 6) 咬合と全身の関わりを理解する.
 - 4. スポーツ歯科医学の研究
 - 1) 国民の健康づくりとしてのスポーツと歯科
 - 子どもの運動能力 転倒予防 ロコモティブシンドローム
 - 2) マウスガードと外傷予防
 - 作製法, 形態, 違和感
 - 3) パフォーマンス
 - 介入方法と評価 心技体
- 日 時: 2015年2月20日(金) 17時30分~18時30分
- 場 所: 実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第312回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル: 統合医療における漢方薬と機能性食品の効用

演 者: 渡邊 泰雄 (横浜薬科大学健康薬学科・主任教授)

講演要旨:

統合医療学とは、西洋医学のみならず、「食」も含めた伝承医学も統括した「全身医療学」である。漢の時代に、医業の一つとして「食医」があった。この位階は、内科医、外科医、獣医よりも高く、支配者の専属医師でもあった。彼らは、代々続く支配者の罹患した疾患を記録しており、誕生と共に「医(薬)食同源」の考えで治療を行なったと謂われている。一方、現在ではヒトの遺伝子配列が殆ど明らかとされ、発症する疾患と家系との関連性が科学的にも実証されつつある。本論は、三代に渡る家系で発症した疾患の例を挙げて共通する原因を究明し、治療として医薬品を使用するのではなく、漢方や機能性食品(トクホも含む)、そして、食事・運動療法や民間療法を主とした補完医療を行なう可能性を説明する。さらに、超高齢化社会の現代では各種の原因不明な疾患(未病を含む)が発症することから、現代の治療法のみでは克服出来ない疾患が多い。このような疾患を機能性食品や食材で克服できる可能性を科学的に実証する。まとめとして、医療の現場で戦う歯科医は、将に、「全身医療」を基盤とした口腔内の治療を進めて頂きたい。その一つとしての「医(薬)食同源の医療における活用」を理解されることが本論の主目的で有る。

日 時: 2015年3月6日(金) 18時30分~20時00分

場 所: 実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第313回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：日本人の知らない，北欧の生活と歯科医療

演 者：田北 行宏（日本歯学センター・院長）

講演要旨：

北欧五カ国のうちの一つ，スウェーデン。

インプラントを発明し，砂糖の消費量は日本より多いのに子供のむし歯数は日本の4分の1以下。消費税は25%，歯科医師の税率は収入の約80%。移民を喜んで受け入れ，完全なる男女同権を謳う北欧。若者は貯金ゼロ。そして「ゆりかごから墓場まで」と，国が国民のおおなる父となり，国民の面倒をみるシステムとは？

私，歯科医師である田北が願ひかなってスウェーデン国立，北部総合病院，顎顔面外科に一年間留学して北欧のむし歯を無くした歯科医療，外科手術，日常生活など経験して来た事を写真を交えて楽しく，どなたにでも分かり易くお話ししようと思います。

日 時：2015年3月13日(金) 18時30分～20時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第314回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：脳性麻痺者への緊張緩和のための理学療法

演 者：塩之谷 巧嘉（愛知県立心身障害児療育センター第二青い鳥学園・理学療法士）

講演要旨：

上田法は，1988年に，愛知県立心身障害児療育センター第二青い鳥学園の園長で小児整形外科の医師であった上田正氏が開発した運動療法である。上田法は，脳性麻痺児・者や脳血管障害後遺症の患者にみられる筋の過緊張を，確実にかつ長時間にわたり低下・軽減できうる治療法である。上田法には，5つの基本手技と4つの補助手技がある。基本手技には，頸部法，肩一骨盤法，肩甲帯法，上肢法，下肢法がある。上田法の手技は，比較的容易に習得でき，また，治療に要する時間が短いという特徴がある。

5つの基本手技のうち，歯科治療にも応用できる手技は，頸部法で，治療に要する時間はわずか3分間。頸部法の実際は，児の顔の向き易い方向へ，更に顔を向けて3分間保持する。この操作は，従来の運動療法とは逆である。重度の障害を持つ脳性麻痺児などでは，歯科治療を行う直前に頸部法を実施するとよい。

脳性麻痺児に頸部法を施行すると，下記の様な治療効果が得られる。①回旋しにくい方向への頸の他動回旋が容易となる。②左・右方向への頸の自動回旋運動がスムーズとなる。③頸部，体幹，四肢の筋の過緊張が低下し，関節の可動域が拡大し，かつ自発運動が増加する。④頸部，体幹の非対称性の姿勢が矯正されていく。⑤非対称性緊張性頸反射が消失するケースがある。⑥胸部や腹部の筋の活動が活発となり，呼吸機能の改善が得られる。⑦口腔周囲の筋の過緊張が低下し，口腔機能が向上する。

上田法は特別な機器を必要とせず，中枢性運動障害者（脳性麻痺，脳血管障害など）の理学療法，摂食嚥下機能の向上，歯科医療など，応用の幅が広い。実際の症例をビデオで供覧し，上田法の手法と効果をお伝えします。

日 時：2015年3月3日(火) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第315回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：有限要素シュミレーションによる歯の移動解析

演 者：福井 壽男（愛知学院大学大学院歯学研究科・教授）

講演要旨：

矯正歯科治療では、所定の位置に正確に歯を移動することが要求される。その場合、矯正装置による歯の移動が予測できれば、治療計画をたてる上で、大変便利である。前もって移動方法の適否が評価でき、最適な矯正方法を選択することができる。

歯の移動状態を予測する最も簡単な方法は、初期動揺時の抵抗中心を用いる方法である。この移動様式を歯体移動という。このときの力の位置を歯の抵抗中心という。いろいろな歯および歯列の抵抗中心の位置は、これまで、多くの実験と計算によって求められている。

歯を移動するための代表的な方法の1つは、スプリングによる歯の移動である。この方法では、力が歯に直接作用する。そのため、スライディングメカニクスのような摩擦の問題は生じない。しかし、歯の移動をコントロールするためには、歯に適切な力とモーメントを加える必要がある。また、歯の移動に伴う力の低下を小さくするためには、スプリングのばね定数（牽引力／活性化量）を小さくする必要がある。

歯を移動するもう1つの代表的な方法は、スライディングメカニクスである。この方法では、歯列に固定したアーチワイヤーをガイドとして、歯を移動させる。歯体移動が容易に実現できる。しかし、ブラケットがアーチワイヤーを滑る際、摩擦が生じ、歯の移動を妨げる。そのため、歯に作用する力が不確定になる。通常のスライディングメカニクスでは、臼歯列を固定源にして犬歯あるいは前歯列が遠心に牽引される。このとき、臼歯列も近心に移動する。

最近では、臼歯列の移動を防ぐため、顎骨に植立した歯科矯正用アンカースクリュー（以下アンカースクリュー）を固定源として、前歯列を牽引することが行われている。この場合、アンカースクリューの位置によって力の方向が変わり、歯の移動状態が変化する。しかし、スプリングの場合と同様に、スライディングメカニクスでも、歯の移動に伴って力系が変化するので初期動揺から矯正移動を正確に評価することは難しい。

また、最近ではインビザラインと言う床矯正装置が普及している。

本講演では、矯正装置の長時間にわたる歯の移動を力系の変化を考慮したシミュレーションシステムによるスプリングの性能評価について解説します。

日 時：2015年4月16日(木) 18時00分～19時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第316回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：リングラブラケット矯正法の基礎と臨床

演 者：居波 徹（愛知学院大学歯科矯正学講座・臨床教授）

講演要旨：

今回の学術セミナーでは、最初にわたくしがどのような考えで矯正治療（マルチブラケット法に限定）を組み立てているのかをお話しさせていただきます。この矯正診断や治療方針・方法の構築はわたくし達にとって非常に重要な『共通言語』と考えています。先生方とのより良いコミュニケーションを計るために必要と考えています。

さて本題の、『リングラブラケット矯正法』は、永久歯列のマルチブラケット法の一方法として、神

奈川歯科大学の藤田欣哉先生により世界に先駆けて開発されました。ほぼ同時期にアメリカやヨーロッパでも使用されましたが、患者さんの不快感や術者側のハンドリングの困難性、治療結果の問題からそれほど需要の伸びは見られませんでした。しかし近年、様々な技術革新がなされて、多くの矯正歯科医に再認識されるようになってきました。日本舌側矯正歯科学会が発足してから今年で27年になりますが、この数年で全会員数が約500名を超え急増しています。従来から、「リンガルブラケット矯正法」といえば、どちらかと言うと、マイナーで敬遠される矯正歯科医の先生が多かったのですが、若い矯正歯科の先生方の取り組みが顕著になってきたと感じております。また最近では『リンガルブラケット矯正法』に関する著作も数多くあります。また、常に最新のリンガルブラケット装置を開発している竹元京人先生等の多くのリンガル実習セミナーや大学・地方学会でも講演がなされています。このことは、大学病院等でも患者さんの『リンガルブラケット矯正治療』に対するニーズを感じ取られていると考えられます。また、セットアップを行い正確なブラケットの位置づけを行う事は『リンガルブラケット矯正治療』の最大の要です。『リンガルブラケット矯正法』では、ほとんどインダイレクトボンディングが主流となっていますので、矯正歯科技工が不可欠なのです。つまり、『リンガルブラケット矯正法』はその技工術式に非常に密接に発展してきており、両者の関係はまさに表裏一体なのです。当地の廣先生の考案された Hiro-System は世界のリンガルブラケット矯正を行う矯正歯科医にとって非常な福音でした。

三番目に、いま何故『リンガルブラケット矯正法』なのかについてお話しさせていただきます。成長期の患者さんの、カリエス罹患率が従来のラビアル矯正の5分の1に軽減すると言われる『リンガルブラケット矯正法』はその他にも多くの特徴を持っていますので、今後若年者（中学高校生）のラビアル矯正に取って代わって行くことも夢では無いかも知れません。

四番目として、わたくしは、1985年頃より Kurz7th や STB などエッジワイズスロットの従来型のブラケットを使用してきました。2008年からは、フルカスタム・フルデジタルリボン VH リンガルブラケットシステム（FCRVH リンガルブラケット矯正法）に変更しました。現在、印象をドイツに送り、石膏模型の分割、Set-Up から装置を CAD-CAM で作成したものを使用しています。さらに、最近ではデジタルセットアップに変更され、来年からは、日本でもシリコーン印象からデジタルスキャンニングに変更の予定です。この、FCRVH リンガルブラケット矯正法のシステムはある意味で矯正歯科診療の近未来型の一面を示唆しています。今回は、この方法の特徴や臨床例についてご紹介させていただきます。

日 時：2015年5月14日(木) 17時30分～19時30分

場 所：創立30周年記念棟大会議室「常念岳」

第317回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：口腔顎顔面領域における硬組織修復・再生医療

演 者：別所 和久（京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学講座口腔外科学分野・教授）

講演要旨：

口腔顎顔面領域での硬組織修復の歴史は古く、現在も他医科領域に比べ生体材料が臨床において多用されている。しかし、未だ解決されていない感染リスクなどの問題は残されている。近年では、組織工学的な手法を用いた再生医学が進歩し、種々のサイトカイン、幹細胞、それらの徐放系や賦形材料となる生体材料が広く研究され、臨床応用に至っているものも見られる。口腔顎顔面領域でも硬組織再生医療として、骨・軟骨・歯などの再生が考えられ多くの研究施設で既に取り組み始められている。しかしながら、いくつかの分野での臨床応用は開始されているものの広く普及するには至っていない。

われわれは約30年前より、硬組織（骨・歯・軟骨）修復を目標とした広範囲にわたる臨床普及に必要

な基礎研究・前臨床研究を行い、最近では生体内遺伝子導入法などの技術を駆使した硬組織再生法にも研究を進めている。本講演ではそれらの概略を簡単に紹介させて頂いた後に、口腔顎顔面領域で臨床において、最も必要とされる硬組織再生医療についてのわれわれの研究結果をまとめ報告させて頂きたい。さらに臨床応用への展望のみならず、その後の超高齢社会における展開についても時間が許せば、話題を進めたいと考えている。

日 時：2015年6月12日(金) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第318回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Biofunctionalization of bone substitute materials – is there progress beyond L51P?

演 者：Wilhelm Hofstetter (ベルン大学臨床医学講座)

講演要旨：

Wilhelm Hofstetter 教授は、2012年4月から5ヶ月間、客員研究員として本学に滞在し、私たちと共同研究を行いました。その後、 β TCP を骨補てん剤として利用する研究を進めております。

今回 Hofstetter 教授は、第13回国際骨形態計測学会（東京、4月27日～29日）に出席するために来日します。その機会に本学において、骨補てん剤の研究結果を発表していただきます。

Skeletal defects arising from resections of bone tumors, trauma, or total joint arthroplasties with bone deficiencies need to be filled with suitable grafting materials. While autologous bone is still the best material available to augment bone healing and to reconstruct bone defects, its scarcity and the need for a second intervention are considerable drawbacks. This opens the field for CaP-based bone-substitute materials, of which β -tricalcium phosphate (β TCP) is approved for clinical use. In large bone defects, however, the substitution of β TCP by authentic bone is inadequate to provide sufficient long-term mechanical stability. Previously, we have demonstrated that the specific inhibition of the family of Bone Morphogenetic Proteins (BMP) antagonists with a modified BMP2 protein (L51P) stimulates osseointegration of a porous β TCP ceramic in a rat femoral critical size defect. We have also shown that different release kinetics of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) from β TCP ceramics affects vascularization of the biomaterial, a critical step in osseointegration, vascularization being a prerequisite for bone formation. Since osseointegration and vascularization of β TCP ceramics can be modulated by adding specific growth factors to the β TCP, the question remained, whether turnover of the material can be modulated as well. For this purpose, Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL) was either adsorbed onto the surface of β TCP shapes, or was incorporated in a precipitated amorphous layer of CaP on the ceramics, the latter leading to a low level, long term release of the growth factor. Upon surface-binding, RANKL was not able to support osteoclastogenesis in vitro. In contrast, long-term release of co-precipitated RANKL allowed for the development of mature osteoclasts that actively would resorb a CaP substrate. During the resorption process, osteoclasts further liberate co-precipitated RANKL, perpetuating their differentiation and activation. It will be the subject of further studies to investigate, whether variation of release kinetics of RANKL will affect osseointegration and turnover of CaP ceramics in vivo as well.

日 時：2015年4月30日(木) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第319回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯周組織再生療法の近未来

演 者：村上 伸也（大阪大学大学院歯学研究科歯周病分子病態学・教授）

講演要旨：

歯周病の発症・進行の抑制は細菌バイオフィルムを適切に除去することにより達成されるが、それだけでは歯周病により失われた歯周組織を元通りに再生させることはできない。近年、歯根膜中に、いわゆる「歯周組織幹細胞」が存在することが明らかになり、この幹細胞を至適に活性化することにより、失われた歯周組織の再生を誘導することが臨床的に可能であることが明らかとなった。そして現在、ヒト型リコンビナントサイトカインを局所応用することで歯周組織の再生を図ろうとする試みが、次世代の歯周組織再生療法として注目されている。我々の研究室では、強力な血管新生作用と間葉系細胞の増殖誘導能を有する塩基性線維芽細胞増殖因子（FGF-2）を歯周外科時に歯周組織欠損部に局所投与することにより同組織の再生を誘導・促進しようとする、新規歯周組織再生療法の開発に取り組んできた。

2001年より FGF-2 の歯周組織再生誘導効果並びに安全性の検討を目的とした第Ⅱ相臨床試験（探索的試験、用量反応試験）、第Ⅲ相臨床試験（検証的試験）が順次展開された。その結果、0.3% FGF-2 含有ハイドロキシプロピルセルロース製剤の局所投与が、9ヶ月後に有意な歯槽骨新生を誘導することが確認された。そして、同試験期間中には安全性上問題になるような事例は認められなかった。また、本探索的Ⅱ相臨床試験施行後、約8年間の後ろ向き観察研究を行った結果、0.3% FGF-2 投与が通常のフラップ手術単独と比較して再治療等のイベント発生までの期間を延長させることが示された。

さらに我々の研究室では、脂肪組織から採取された間葉系幹細胞を歯周組織欠損部へ移植することによる歯周組織再生誘導の可能性についても検討を行っている。そして将来的には、このようなサイトカイン療法と細胞移植療法を融合させた Periodontal Tissue Engineering の確立を期待している。

今回の講演では、歯周組織再生を目指したサイトカイン療法・細胞移植療法の現状と近未来を、先生方と共に俯瞰したいと考えている。

日 時：2015年4月24日（金） 17時00分～18時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第320回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：口腔細菌による腸内細菌叢の変化と代謝に及ぼす影響

演 者：山崎 和久（新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔保健学分野・教授）

講演要旨：

近年、口腔細菌叢の dysbiosis によって引き起こされる歯周病が糖尿病、動脈硬化性疾患など、様々な疾患のリスクを高めることが、疫学研究により明らかになってきた。因果関係を説明するメカニズムとして菌血症、炎症性サイトカイン、分子相同性に基づく自己免疫応答が挙げられているが、エビデンスは乏しい。

一方、歯周病が関連すると報告されている疾患の多くは腸内細菌叢の dysbiosis と関連するという報告が蓄積されている。生理的環境では腸内細菌は食物の消化・吸収に関係するばかりでなく有害細菌の増殖を阻止するとともに腸管免疫の調節を介して全身の免疫応答にも関与する。腸内細菌のバランスが崩れ、有害菌が増加するとそれらの細菌によって生成される腐敗産物、細菌毒素、発がん物質などの有害物質は腸管自体を直接傷害するのみならず、バリア機能の低下した腸上皮間隙から体内に吸収され、肝臓、心臓、腎臓、脾臓、血管などの様々な組織に障害を与える。

口腔プロバイティクスの例で見られるように、口腔から摂取した細菌は腸内細菌叢に影響を与え得る。また、口腔細菌叢と腸内細菌叢は構成が大きく異なることが知られている菌周病原細菌を毎日大量に飲み込むことで腸内細菌のバランスが崩れ、有害細菌の比率が高まり、有害物質が増加する状況が作られると仮定すると菌周病による様々な疾患リスクの増加に対する因果関係が合理的に説明できることになる。

我々は C57BL/6 マウスに代表的なヒト菌周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* W83 株を口腔から投与し、回腸細菌叢を 16S rRNA 遺伝子を網羅的に解析するとともに糖代謝、脂肪組織、肝臓の炎症性変化、遺伝子発現変動について解析した。

P. gingivalis 口腔投与は腸内細菌叢のバランスを変化させることが明らかになったが、同時に *P. gingivalis* の腸管内への定着・増殖によるものではないことも明らかになった。*P. gingivalis* 投与群では脂肪、肝臓における炎症性サイトカイン遺伝子、インスリン抵抗性関連の発現上昇が認められたが、これらの変化は腸管におけるタイト結合タンパク遺伝子発現の低下とそれに随伴する血中エンドトキシンレベルの上昇に起因すると考えられた。

菌周病原細菌である *P. gingivalis* を口腔から投与するモデルにおいて、肥満モデルや糖尿病モデルマウスで見られるのと同様、腸内細菌叢が変動し、血中内毒素レベルが上昇することが明らかになった。腸内細菌叢の変化は動脈硬化症、糖尿病、関節リウマチ、非アルコール性脂肪肝疾患、肥満など菌周病が関連する疾患のリスクファクターであることが明らかになってきている。大量に飲み込まれる菌周病原細菌が腸内細菌叢を変動させるというマウスにおける実験結果は従来の仮説では十分に説明することができなかった菌周病と全身疾患の関連の因果関係を説明するのに合理的な生物学的分子基盤を提供する。

日 時：2015年4月24日(金) 18時00分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第321回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：TEM 連続切片法に代わる新しい組織の3次元再構築法

— SEM 連続断面観察法を中心に —

演 者：大野 伸彦（山梨大学大学院総合研究部医学域基礎医学系 解剖分子組織学教室・准教授）

講演要旨：

近年、走査型電子顕微鏡（SEM）を用いた生物組織の3次元超微形態解析法が大きく発展してきている。これらの手法では樹脂に包埋された生物試料の断面を SEM で観察することにより、透過型電子顕微鏡による連続切片観察に類似した画像を取得する過程を自動化・迅速化することで、3次元再構築を比較的容易にしている。その中で serial block-face SEM（SBF-SEM）は組み込み式ミクロームによる表層切削と SEM による試料の断面観察とを交互に反復することで、切削面積（約 1×1 mm）以下の任意の領域から、比較的迅速に連続断面画像を取得する方法である。SBF-SEM では、化学固定された生物試料を樹脂に包埋し、ダイヤモンドナイフを用いた切削によりブロック表面に露出させて直接観察するため、通常の透過型電子顕微鏡観察とは異なり、試料の導電性を高め、また画像のコントラストを高めるために、強い電子染色を施す試料作製法が必要である。一方で扱う試料や目的の構造、必要な解像度に応じて、包埋・染色・トリミングの方法や観察条件を最適化することで、従来から観察されてきた多くの細胞組織に対して応用されてきている。SBF-SEM により得られる連続切片画像は、ダイヤモンドナイフによる切削のため深さ方向の解像度は >20 nm 程度であるが、ミトコンドリアや小胞体などの膜性オルガネラや細胞の形態を観察するには有用である。こうしたアプローチはそのスルー

プットを高めることで様々なトランスジェニックマウスや疾患モデルの解析に有効であり、また包埋前免疫染色と組み合わせることで、異なる蛍光蛋白や特定のマーカーを発現する細胞の形態学的解析も行うことができる。本発表では SBF-SEM を中心に走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いた生物組織の 3 次元超微形態解析法の特徴と最新の応用例を紹介するとともに、その試料作製を簡便にする最近の試みについても紹介したい。

日 時：2015年7月3日(金) 18時00分～19時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第322回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：加齢黄斑変性の成因にまつわる最新情報

演 者：後藤 謙元 (京都大学医学研究科ゲノム医学センター疾患ゲノム疫学解析分野・准教授)

講演要旨：

加齢黄斑変性において顕著な視力低下をもたらす病変は脈絡膜新生血管板である。ところが患者の本病変においてどのような遺伝子が発現しているのか、ほとんど何も分かっていなかった。滲出型加齢黄斑変性への第一選択薬は抗 VEGF 薬であるが、その標的である VEGF ファミリーの遺伝子発現の定量さえ行われていない。今回発表者は、平成9年から11年にかけて行われた脈絡膜新生血管板除去術6例の病理検体が保存されていることに着目し、次世代シーケンサーを用いて網羅的に遺伝子発現を検討することができたので報告する。11,217遺伝子 (全遺伝子の43%) の発現が6例のうちいずれかでみとめられた。VEGFA については、ほとんど発現していない検体と高発現をしている検体の間に、約1,000倍の発現量の差を認めた。過去の全ゲノム関連研究にて加齢黄斑変性の病因として報告された遺伝子、例えば補体 H 因子や補体 I 因子に、高発現をみとめた。これまで補体 H 因子などは肝臓で産生され眼に循環して病態に関わるという考えが主流だったが、病変局所での高発現の意味は検討に値すると考えられる。またアルツハイマー病の発症との関連がいられている Apo J, アミロイド (β APP), APLP 2 遺伝子の高発現がみられた。過去四半世紀あまり、血管新生の基礎研究は医学研究の最重要課題でありつづけてきた。世界中で数多くの研究者がとりくみ培養細胞、動物モデルでのメカニズムが明らかになったが、臨床応用する段階になるとヒト病変でどの遺伝子が発現しているか分からないことが常に障害になってきた。今回、病変部の遺伝子発現プロファイルと全ゲノム関連研究のピーク情報を統合できたことで、加齢黄斑変性の成因がより明らかになり、臨床応用が近くなったと考えられる。

日 時：2015年7月4日(土) 16時00分～17時00分

場 所：創立30周年記念棟大会議室「常念岳」

第323回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：iPS を用いた網膜の再生医療

演 者：栗本 康夫 (神戸市立医療センター中央病院眼科・部長)

講演要旨：

長年にわたり、成熟した哺乳類の中枢神経は再生しないと信じられ、眼科領域においても網膜の再生は不可能と考えられてきた。しかし、近年の幹細胞研究の進歩によりかつての常識は覆され、網膜の再生医療が実現しようとしている。網膜再生医療で最初の標的となるのは網膜色素上皮 (RPE) である。RPE は神経網膜と同じ神経上皮由来ではあるものの神経細胞では無いが、RPE の再生医療が成功すれば、同様の方法論をもって神経網膜の再生へと治療開発が進んでいくと思われる。加齢黄斑変性

(AMD) は RPE の加齢劣化に起因する疾患であるが、現行の標準治療は滲出型 AMD に対する新生血管の抑制のみで対症療法の域を出ない。RPE そのものを治療することができれば AMD の根治的治療になる可能性があるが、RPE 移植治療は自家移植を行うには手術侵襲が大きく、他家移植には倫理的あるいは免疫学的問題が伴い、一般的治療とはなり得ない。これらの問題を解決するために、我々は iPS 細胞より作製した RPE 細胞シートを用いて滲出型 AMD の RPE 移植治療の臨床研究を開始した。世界初の iPS 細胞治療である本研究は安全性の確認を主目的としている。既に第一例目の移植手術に成功し、術後半年を経過した現時点で特記すべき有害事象は認めていない。また、iPS 細胞を用いた視細胞シート移植も動物実験で一定の成果を収めつつあり、RPE に続く臨床応用を目指している。

日 時：2015年7月4日(土) 18時00分～19時00分

場 所：創立30周年記念棟大会議室「常念岳」

第324回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：心不全の発症におけるオステオプロテゲリンの関与

演 者：鶴田 敏博（宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野・講師）

講演要旨：

急速な高齢化に伴い介護を要する高齢者数は増加の一途を辿り、社会福祉・医療経済面で大きな社会問題となっている。うっ血性心不全などの循環器疾患や骨粗鬆症による骨折は、身体機能や運動機能を低下させ、高齢者の日常生活の質を落とす重大な要因となる。疫学調査によれば、これら2つの疾病間の関連性が示唆される（Circ Heart Fail 2011; Circulation 2008; Vasc Health Risk Manag 2007）。破骨細胞の形成を抑制する因子として単離されたオステオプロテゲリン（OPG）（Cell. 1997; Biochem Biophys Res Commun 1997）は発見当初から心血管系組織にも強く発現することが知られ、その血中濃度は心肥大や心不全の重症度に応じて増加する（Hypertension 2007; Biochem Biophys Res Commun 2005; Circulation 2005）。これらの研究成果から、OPG が骨代謝のみならず心血管系においても重要な役割を果たす可能性が示唆されるが、その病態生理学的役割はいまだ明らかでない。本セミナーでは、我々が行った遺伝子改変マウスの解析を元に、加齢に伴う心臓の形態や機能に及ぼす OPG の役割について紹介し、皆様と議論を深めたい。

日 時：2015年6月17日(水) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第325回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：エナメル形成と石灰化におけるビタミンDの役割

演 者：中村 卓史（東北大学大学院歯学研究科歯学イノベーションリエゾンセンター・准教授）

講演要旨：

ビタミンD（VD）は食物として摂取されるとともに、日光浴により皮膚で合成され、肝臓と腎臓で水酸化後、活性型1,25(OH)₂D₃へと変換される。骨軟化症やくる病はVD欠乏により発症するが、活性型VDへの代謝障害による腸管からのカルシウム吸収障害に起因している。近年の美肌ブームに伴い、UVカット化粧品や日焼け止めクリーム多用や、多くの女性の日光浴時間の減少が問題となっている。さらに母子健康手帳から日光浴を勧める記述が削除され、VD欠乏症と診断される妊婦・授乳婦および小児くる病が増加している。しかし、実際に妊婦・授乳婦のVD欠乏が、新生児、母胎にどのような影響があるのかは明らかになっておらず、アメリカで行われているような妊婦・授乳婦・新生児に対する

VD サプリメントも本邦では未だ対応していない。歯科において1995年以降、永久歯である切歯と第一大臼歯にのみ限局した歯の石灰化不全を呈する Molar Incisor Hypomineralization (MIH) という疾患が増加しているが、この MIH の原因は未だ明らかにされていない。切歯と第一大臼歯は、妊娠後期から生後にかけて歯冠の形成・石灰化されることから、近年の過度の UV ケアにより妊婦・授乳婦が VD 欠乏状態となり、新生児の MIH が発症しているのではないかと考えた。

我々は、VD 欠乏によるエナメル形成不全症の発症機構解明を本研究の目的とし、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が歯原性上皮細胞のエナメル芽細胞分化においてどのような直接的な役割があるかを検討した。

代謝される骨組織は生後の状況によって骨密度などが改善されるため、胎生期・授乳期の VD 欠乏の母子健康への影響がモニターできない。しかしながらエナメルは、この時期にのみ形成されその後、代謝や再生が行われないため、フライトレコーダーのように胎生期・授乳期の母子の健康状態をモニターできる貴重な組織である。

日 時：2015年 6 月11日(木) 17時30分～19時00分

場 所：実習館 2 階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第326回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：ポリリン酸から合成するハイドロキシアパタイトについて

演 者：成澤 英明（昭和大学歯科理工学教室・助教）

講演要旨：

アパタイトはリン酸カルシウム的一种であり、歯や骨の主な構成要素であるため歯科にとって非常に重要な物質であるが、他の分野でも盛んに研究されている。リン酸結合を切る酵素であるアルカリフォスファターゼの濃度が活発な骨形成を示すことが広く知られている。すなわち、体内のアパタイト合成にはリン酸イオンをリン酸結合の加水分解によって得ることが重要と考えられる。

リン酸結合を持つ最少の物質はリン酸が二つ結合したピロリン酸であるが、ピロリン酸はどこから生成されるのであろうか？ ATP 説が有力とされているが、ポリリン酸も細胞内に存在している。ピロリン酸、トリリン酸さらに多価のポリリン酸はカルシウムイオンをキレートするため石灰化は抑制され、リン酸イオンに分解すると促進に転ずるという石灰化の調整に都合の良い性質を持っている。

一方、アパタイトを人工的に合成する方法も多数知られている。講演者はキレート分解法と呼ばれる水熱合成法の一つに着目した。アパタイト試薬を EDTA、クエン酸などのキレート剤で溶解して得た水溶液を高温、高圧の水熱環境におけばキレート剤が分解してイオンが徐々に供給されることにより良質な結晶が成長する。

前述のようにポリリン酸はキレート能を持っており、熱、紫外線、もちろん酵素でもリン酸に分解される。ポリリン酸と酸化カルシウム混和物から合成を試みたところ、エナメルアパタイトの数千倍の大きさの六角柱状のアパタイト結晶が生成した。この現象は歯や骨の発生と同じプロセスをたどっている可能性がある。現在は最適な合成条件を検索しているが、今後は新素材の開発につなげていきたい。

本講演では、講演者が関わってきた歯科 IT 関連の話題に触れさせていただき、本法の発見の経緯、ポリリン酸合成およびアパタイト合成の概要、ポリリン酸からのアパタイト合成の手順について述べたい。

日 時：2015年 7 月10日(金) 18時00分～19時30分

場 所：実習館 2 階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第327回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：健康寿命延伸のための口腔の重要性

演 者：松下 健二（国立長寿医療研究センター口腔疾患研究部・部長）

講演要旨：

超高齢社会のトップランナーである日本において，“長生きを喜べる社会の構築”は喫緊の最重要課題である。その課題解決のためには，立法や行政の努力だけではなく，多業種が連携し一致団結してその解決にあたることが重要である。歯学研究者においても，このような課題解決のためにどのような貢献ができるかを常に意識しつつ，研究を進める必要がある。“長寿を享受するための理論的歯科学の推進”は，歯学研究者に課せられた大きなミッションの一つである。

口腔は摂食，構音，味覚，表情を司る器官であり，長生きを享受するための極めて重要な機能を担っている。口腔の老化は，単に生命予後に影響するだけではなく，様々な老年病・老年症候群の発症や身体機能障害の大きな要因となる。例えば，歯周病は，糖尿病，骨粗鬆症，心脳血管病，認知症，がんといった老年病との関連性が高い。そのため，両者の因果関係を明らかにすることは老年病対策のための重要な情報となる。歯周病は，中年期以降に発症率が高まることから，口腔の老化がその発症や進行に関わる加齢関連疾患の一つと考えることができる。加えて，歯周病は老年病との関連性が高いことも多くの研究結果から明らかになってきている。これまでも，高齢者の保有歯数と認知機能，あるいは認知症との関連性が数多く報告されているが，昨今歯周病や歯周病関連細菌と認知症との関連性が注目を集めている。具体的には，歯周病の重症度と認知機能との間に正の相関関係があることやアルツハイマー病で亡くなった患者の脳から歯周病関連細菌の一種である *Porphyromonas gingivalis* が検出されることなどが報告されている。これらの事実は，歯周病がアルツハイマー病の発症や進行に関わっている可能性を示唆している。我々は，貴学の石原裕一教授および石田直之助教らとともにアルツハイマー病の病態形成における歯周病の関与に着目し，脳外に病態の首座を持つ歯周病が脳内アルツハイマー病分子病態に関与する可能性についてマウスモデルで検討した。その結果，*P. gingivalis* の接種によって歯周病を発症した APP-Tg マウスにおいて，認知機能が低下するとともに，脳内アミロイド β 沈着の増加および炎症性サイトカインの増加が認められることを明らかにし，歯周病がアルツハイマー病を増悪する可能性を確認した。今後，この機序が明らかになることによって，口腔の健康が全身に及ぼす影響に関する全く新しいパラダイムを提供することができる。加えて，口腔ケアを行う意義の科学的根拠を提供することになり，口腔ケアが真に安価で有効な生活習慣病や認知症の予防法として確立され，国民の福祉とともに医療費の削減に大いに貢献できると確信している。

健康寿命の延伸のためには，生活習慣病や老年病を予防することが極めて重要である。この予防を科学的根拠に基づいて実施して行くためには，老化に関する基礎研究を一層充実させ，一般社会に還元することが必要である。このような視点からの歯科学研究は今後ますます重要になっていくであろう。

日 時：2015年7月17日(金) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第328回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Contributions of the measles virus nucleocapsid gene and the SQSTM1/p62 (P392L) mutation to Paget's disease. (Paget's 病に対する麻疹ウイルスの外被タンパク質と SQSTM1/p62 (P392L) 変異の寄与)

演 者：栗原 徳善（インディアナ大学・教授）

講演要旨：

Paget's disease (PD) is characterized by abnormal osteoclasts (OCL) that secrete high IL-6 levels and induce exuberant bone formation. Because measles virus nucleocapsid gene (MVNP) and the p62 (P392L) mutation are implicated in PD, marrows from 12 PD patients harboring p62 (P392L) and eight normals were tested for MVNP expression and pagetic OCL formation. Eight out of twelve patients expressed MVNP and formed pagetic OCL in vitro, which were inhibited by anti-sense-MVNP. Four out of twelve patients lacked MVNP and formed normal OCL that were hyper-responsive to RANKL but unaffected by antisense-MVNP. Similarly, mice expressing only p62 (P394L) formed normal OCL, while mice expressing MVNP in OCL, with or without p62 (P394L), developed pagetic OCL and expressed high IL-6 levels dependent on p38MAPK activation. IL-6 deficiency in MVNP mice abrogated pagetic OCL development in vitro. Mice coexpressing MVNP and p62 (P394L) developed dramatic Paget's-like bone lesions. These results suggest that p62 (P394L) and IL-6 induction by MVNP play key roles in PD.

日 時：2015年7月21日(火) 16時45分～17時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第329回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Mechanisms of osteoblast suppression in myeloma. (多発性骨髄腫における骨芽細胞の抑制メカニズム)

演 者：Garson David Roodman (インディアナ大学・教授)

講演要旨：

Multiple myeloma (MM) is the most frequent cancer to involve the skeleton with 80–90% of patients developing bone lesions. MM bone lesions are purely osteolytic and can cause severe and debilitating bone pain, pathologic fractures, hypercalcemia, spinal cord compression, and increased mortality. MM bone disease is marked by severe dysfunction of both bone formation and resorption with osteoblast activity severely decreased or absent. Further, bone lesions in patients with MM rarely heal, even when the patients are in prolonged complete remission. Multiple factors have been identified that drive osteoclastic bone resorption in MM, but the basis for the severe suppression of bone formation that persists even in the absence of MM cells is less well understood. A number of osteoblast inhibitors produced by MM cells or cells in the MM marrow microenvironment in response to MM cells have been identified, including TNF- α , MIP-1 α , and IL-3/Activin A, DKK1, sclerostin, TGF β , hepatocyte growth factor and IL-7. However, these factors do not explain the long term suppression of osteoblast differentiation in MM. We reported that MM cells and primary marrow stromal cells from MM patients express elevated levels of the transcriptional repressor, Gfi1; that MM cells induce expression of Gfi1 in marrow stromal cells and that Gfi1 represses *RUNX2* transcription. We recently demonstrated that Gfi1 directly binds *RUNX2* and induces recruitment of chromatin co-repressors that alter the epigenetic state of the *Runx2* gene resulting in prolonged OB suppression. Gfi1 recruits histone modifiers HDAC1, Co-REST, LSD1, and G9a to the *Runx2* gene and reduces the transcriptionally permissive euchromatin marks H3K4me3, H3K9ac, H3K12ac, H3K27ac, and H3K36me3 on *Runx2*. These changes persist even after removal of MM cells and make *Runx2* transcription refractory to OB differentiation signals. Importantly, Gfi1 knockdown in MC4 cells prevented sustained repression of *Runx2*.

Additionally, we found that Ajuba, a LIM domain containing protein, is required for Gfil's repression of *Runx2*. Ajuba by itself does not bind or repress *Runx2*, but directly interacts with Gfil, via its LIM domain, to allow the complex to enter the nucleus and bind *RUNX2*. Knockdown of Ajuba in MC4 cells abolishes Gfil repression of *Runx2*. These results suggest that our increased understanding of the pathogenesis of MM bone disease should allow identification of novel therapeutic targets to block or reverse the loss of skeletal integrity MM patients.

日 時：2015年7月21日(火) 17時30分～18時15分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第330回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：EphrinB2 signaling within the osteoblast lineage is necessary for normal bone formation. (骨芽細胞におけるエフリン B2 シグナルは正常な骨形成に必要である)

演 者：Thomas John Martin (メルボルン大学セントビンセント医学研究所・名誉教授)

講演要旨：

Eph/ephrin receptor tyrosine kinases regulate tumorigenesis, vascularization and axon guidance, and have the unique ability to signal both through Eph receptor (forward) and ephrin ligand (reverse). EphrinB2 expression by osteoblasts is rapidly stimulated by parathyroid hormone (PTH). Within these cells, ephrinB2 is the only family member whose production is stimulated by the bone formation stimuli, parathyroid hormone (PTH) and PTHrP. Pharmacological inhibition of ephrinB2/EphB4 interaction by receptor blockade *in vitro* impairs differentiation of osteoblasts, and *in vivo* impairs late stage osteoblast differentiation and stimulates osteoblastic support of osteoclast formation.

We examined the role of ephrinB2 in bone formation and anabolic PTH action using mice with conditional deletion of ephrinB2 from osteoblasts (using *Osx1.Cre*), and in cultured osteoblasts with ephrinB2 or EphB4 knockdown. Osteoblast differentiation and support of osteoclastogenesis was impaired when ephrinB2 (but not EphB4) was inhibited. *In vivo* this resulted in delayed osteoid mineralization, reduced bone stiffness, and impaired osteoblastic response to anabolic PTH treatment. Furthermore, ephrinB2 null mice exhibited greater levels of osteoblast and osteocyte apoptosis and caspase 8 activation. This indicates that ephrinB2 reverse signaling within the osteoblast lineage is required for PTH anabolic action, and maintains osteoblast differentiation by limiting apoptosis of the differentiated osteoblast, providing *in vivo* evidence for a role of ephrinB2 reverse signalling in cellular metabolism.

Furthermore in mice in which ephrinB2 was deleted using *Ctsk.Cre*, osteoclast formation from precursors was the same as in controls, and the mice deficient on ephrinB2 in osteoclasts had no bone phenotype, indicating that reverse signaling within the osteoclast lineage does not restrain osteoclast formation.

日 時：2015年7月21日(火) 18時15分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第331回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：p120は癌の促進と抑制の2面性を持つ

演 者：柳澤 雅弘（がん研究所 発がん研究部・研究員）

講演要旨：

p120は、カドヘリンを介して細胞の接着を調節したり、small GTPases（RhoA, Rac 1, cdc42など）を介して細胞の動きをコントロールしたりしています。多くの癌においてp120の発現が増加することでも知られています。これまでp120は癌を促進する働きがあると思われていましたが、反対に癌を抑制するという意見もあり、そのメカニズムについて詳しいことは分かっていませんでした。

p120には4つのアイソフォームがありますが、今回私達は、アイソフォーム間で細胞の浸潤に対する効果が異なることを示しました。ヒト乳癌の細胞株であるMDA231を用い、アイソフォーム1は、RhoAを抑制することで細胞の浸潤を促進し、アイソフォーム4は、RhoAと結合できず、細胞の浸潤を促進することはできませんでした。

次にアイソフォーム1だけに注目して解析したところ、細胞がN-カドヘリン、あるいはカドヘリン11などのmesenchymal cadherinを発現している時には、p120はRac 1を活性化し細胞の浸潤を促進し、細胞がE-カドヘリンを発現していると、Rac 1が抑制され、細胞の浸潤が抑制されることが分かりました。

このようにp120は、細胞がどのようなカドヘリンを発現しているかによって、細胞の浸潤を促進したり抑制したりすることが分かりました。

日 時：2015年9月16日(水) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム